

Epilepsie en bewegingsstoornissen

Dr. Paul J.J. Mandigers¹

Iedereen heeft wel eens gehoord van de aandoening epilepsie. Epilepsie komt voor bij de mens, de hond en in mindere mate bij de kat. Bij katten komt het zelden voor maar bij de hond ligt de frequentie rond de 0.5 tot 1% [1-3]. Dit cijfer varieert per land omdat het afhankelijk is van welke honden soorten/rassen er in dat land voorkomen. Als voorbeeld geef ik de Tervuerense herder. Deze variëteit van de Belgische herder zien we veel in Nederland maar zelden in Engeland. De schatting is dat 1 tot 2 % van de Tervuerense herders epilepsie krijgt hetgeen dus gelijk invloed heeft op het voorkomen van epilepsie bij 'de hond' in een land [4-7].

Het syndroom epilepsie kunnen we op verschillende manieren benaderen. In de regel is de eerste benadering gericht op het vinden van de oorzaak [8]. Wanneer een hond of kat een aanval heeft laten zien volgt een goed klinisch onderzoek en bloedonderzoek. Met dit proberen we valse of reactieve epilepsie uit te sluiten. Valse epilepsie is een wat vreemde term maar het betekent dat er niets mis is met de hersenen maar iets van buiten de hersenen beïnvloedt de functie van de hersenen. Denk hierbij aan **bijvoorbeeld** een hart-, nier-, lever- of glucose probleem. De tweede groep betreft zogenaamde structurele of secundaire oorzaken in de hersenen. Hoewel er zeer veel oorzaken zijn is de meest belangrijke bij onze huisdieren een hersentumor.

Hersentumoren zien we in de regel het meest bij de oudere hond hoewel we ook deze diagnose stellen bij honden van 1 tot 4 jaar oud.

De laatste groep is de zogenaamde idiopathische (=we weten de oorzaak niet) epilepsie. Deze noemen we ook wel primaire epilepsie. Het International Veterinary Epilepsy Taskforce (IVETF) heeft deze indeling iets aangescherpt door te spreken van *erfelijke epilepsie*, *vermoedelijk erfelijke epilepsie* of *idiopathisch of epilepsie van onbekende oorzaak (dat zijn honden ouder dan 6 jaar waarbij we niets vinden)* [1].

¹ Dierenarts-specialist, Associate Professor, DVM, PhD, DipECVN, Europees Specialist Veterinaire Neurologie EBVS, Expertise Centrum Genetica Diergeneeskunde| Yalelaan 108, 3584 CM Utrecht | PO BOX 80154, 3508 TD Utrecht & Evidensia Dierenziekenhuizen (Arnhem)|www.paulmandigers.nl

Helaas is epilepsie bij de meeste hondenrassen erfelijk [7]. Ook bij de mens speelt in de regel een erfelijke component maar die is veel minder van belang dan bij de hond. De belangrijkste reden dat deze factor bij de hond wel een belangrijke rol speelt is te wijten aan het gegeven dat de meeste hondenrassen het product zijn van jarenlange selectie waardoor de genetische variëteit per ras, fors is afgenomen. Als binnen een ras, epilepsie voorkomt en er geen passende maatregelen getroffen worden dan zal met het voortschrijden van de jaren de frequentie automatisch gaan stijgen. Gelukkig is bij diverse rasverenigingen erfelijke epilepsie een aandachtspunt. Als het geen aandacht is dan kan de frequentie stijgen want onze huidige hondenpopulaties worden nog steeds iedere generatie genetisch kleiner. Want iedere generatie sluiten we bedoeld dan wel onbedoeld diverse honden uit voor de fok.

Als een rashond epilepsie krijgt is het dus erg belangrijk dat we dit melden aan de fokker en rasvereniging. Want alleen dan kun je maatregelen nemen. In verband met de privacy wetgeving mag een dierenarts dit niet rechtstreeks melden. Dat moet de eigenaar zelf doen. En bij voorkeur krijgt de rasvereniging een goede beschrijving. Dit noemen we fenotyperen. Deze beschrijving is erg belangrijk omdat het soms lijkt op epilepsie maar het niet is. Want de grote differentiaal diagnose is dat het gaat om een bewegingsstoornis. En dat is een hele andere diagnose en vraagt soms om een hele andere aanpak.

Wat is epilepsie? De definitie van epilepsie is: *"Manifestatie (s) van overmatige synchrone, meestal zelfbeperkende epileptische activiteit van neuronen in de hersenen. Dit resulteert in een voorbijgaande convulsies of focale motorische, autonome of gedragskenmerken als gevolg van abnormale overmatige en/of synchrone epileptische neuronale activiteit in de hersenen "* [1]. Dit is een supermooie en ingewikkelde definitie maar de kern is dat er abnormale activiteit is van alle (gegeneraliseerd) of een groep (focaal) neuronen. En dit is te registreren met een EEG (elektro-encefalogram).

Hoe ziet epilepsie eruit?

Gegeneraliseerde aanvallen: het kenmerk is dat beide hersenhelften erbij betrokken zijn. De meest geziene vorm is de zogenaamde gegeneraliseerde tonisch-clonische aanval. De hond lijdt aan een duidelijk bewustzijnsverlies. De aanval kan zich voordoen met een pre-ictale fase die bestaat uit twee delen waarvan wij dierenartsen alleen het prodroom kunnen observeren. Dit is een fase waarin de hond anders kan zijn (drukker, stil enz.). De tweede fase (het aura) kan niet worden waargenomen, omdat het eerder een symptoom is dan een klinisch beeld [1]. Een symptoom wordt alleen door de patiënt zelf waargenomen. De aanval zelf wordt vaak de ictus genoemd. Tijdens de ictus valt de hond vaak op zijn zijkant (of lag het al) en zal het eerst een tonische periode vertonen (strekken van de poten) waarbij vaak het achterwaarts bewegen van het hoofd zichtbaar is. Het wordt direct gevolgd door een zogenaamde clonische aanval die zich presenteert met peddelen of schokkende bewegingen met alle benen. Tijdens de aanval kan de hond vocaal zijn, kwijlen, urineren en poepen. De ictale fase kan van seconden tot minuten duren. Na de ictus wordt een post-ictale fase waargenomen die seconden tot dagen kan duren waarin een hond bijvoorbeeld niet in staat is om te lopen, wankel is, slaperig, agressief, rusteloos, enz. [1]. Niet zelden kan de hond enig (tijdelijk) geheugenverlies vertonen. Zowel een lange ictale fase als een post-ictale fase zijn voor zowel honden als eigenaren een duidelijk verlies van kwaliteit van leven [3]. Naast deze tonisch-clonische aanval zijn vijf andere vormen geïdentificeerd (1). Dat zijn een 2) tonische aanval, 3) clonische aanval, 4) atonische aanvallen, 5) myoclonische aanval en 6) een absence die voorheen petit mal werd genoemd.

Focale aanvallen werden in een recent werk (Berendt et al., 2015) gedefinieerd als:

"Focale epileptische aanvallen worden gekenmerkt door laterale en / of regionale tekenen (motorische, autonome of gedragstekens, alleen of in combinatie). Focale epileptische aanvallen kunnen zich voordoen als: 1) Motor (episodische focale motorfenomenen, bijv. spiertrekkingen in het gezicht, herhaalde schokkende hoofdbewegingen, ritmisch knipperen, spiertrekkingen van het gezichtsspierstelsel of herhaalde ritmische schokken van één extremiteit), 2) Autonomisch (met parasympathische en epigastrische componenten bijv. verwijde pupillen, hypersalivatie of braken) en 3) Gedrag; focale epileptische aanvalactiviteit die bij mensen psychische

en / of sensorische aanvalverschijnselen kan vertegenwoordigen, kan bij honden resulteren in een kortdurende episodische gedragsverandering zoals bijvoorbeeld angstgevoelens, rusteloosheid, onverklaarbare angstreacties of abnormale aandacht 'vastklampen' aan de eigenaar."

En hoewel deze definitie prachtig is, kan het heel moeilijk zijn om focale aanvallen te onderscheiden, zonder EEG's, van bepaalde bewegingsstoornissen. Vandaar de verwarring. Zelfs voor een ervaren veterinaire neuroloog is het niet altijd eenvoudig. Laat staan dus voor een eerste lijns dierenarts [9-12]. Verschillende handboeken en manuscripten bieden tegenwoordig online filmmateriaal dat het mogelijk maakt om te vergelijken wat we hebben waargenomen [9, 13-15].

Wat is nu een bewegingsstoornis (Movement disorder)?

Een bewegingsstoornis is exact wat het woord zegt. Er is een stoornis in het bewegen. En hoewel deze al zo oud zijn als de weg naar Rome zijn de meeste dierenartsen beperkt op de hoogte van het bestaan. Pas sinds de introductie van de smartphone met camera wordt er veelvuldig gefilmd en zien we dus de verschillen met epilepsie. Bij een bewegingsstoornis faalt er een klein stukje van de normale neurale geleiding waardoor we iets abnormaal zien. Bij epilepsie is het storm in het gehele brein.

De bekendste bewegingsstoornis bij de mens is Parkinson. Iedereen kent wel iemand met deze ziekte. Het meest sprekende van een Parkinson patiënt zijn de tremoren en de trage haperende gang (bradykinesia). En hiermee zijn gelijk twee woorden gebruikt die we gebruiken om bewegingsstoornissen (MD) te beschrijven. Er zijn er velen (fasciculaties, myokymia, spasme, dystonia, chorea, myotonie, hyperkinesie, dyskinesie etc etc). In de regel zijn het geen alledaagse woorden wat de groep van bewegingsstoornissen lastig maakt. En er is in het klinisch beeld dus een grote overlap met epilepsie. Want een hond met een beeld van neuromyotonia (een bewegingsstoornis) heeft een klinisch beeld wat erg sterk lijkt op een tonische epilepsie. En als je alles op een hoop gooit wordt selectie voor de fokkerij wel erg lastig.

Hoe werken we een patiënt nu op?

Als we denken aan epilepsie is stap een dus eerst na gaan wat de oorzaak is. Dus eerst een goed klinisch onderzoek en bloedonderzoek. Als er aanleiding is om te denken aan een structurele of secundaire epilepsie volgt nader onderzoek in de vorm van een MRI scan en/of aanvullend onderzoek. Vinden we niets dan spreken we in de regel van een primaire idiopathische, primaire vermoedelijk genetische, of genetische epilepsie. Of de aanvallen focaal, gegeneraliseerd of de combinatie van focaal en gegeneraliseerd zijn, is geen criterium om te zeggen: "wel of niet erfelijk".

Wanneer denken we nu aan erfelijke of vermoedelijk erfelijke of idiopathische epilepsie? Allereerst is het belangrijk om te beseffen dat de vorm per ras kan verschillen (zie ook referentie [7]). Een praktische checklist is (1) dan ook:

- 1) De eerste epileptische aanval wordt gezien tussen de leeftijd van 6 maanden en 5 jaar. Epileptische aanvallen op andere leeftijden hebben meestal een onderliggende aandoening, hoewel dit niet altijd het geval is. Er zijn verschillende rapporten geweest waarin de honden buiten dit kader werden gepresenteerd [16-18].
- 2) Gewoonlijk hebben de aanvallen voor elk ras een specifieke presentatie [7].
- 3) De hond is gezond tussen epileptische aanvallen en andere aandoeningen worden niet gevonden.
- 4) Er bestaat geen duidelijk verband tussen het optreden van een aanval en inspanning en / of voeding. Nogmaals, het moet aan de orde worden gesteld dat in sommige gevallen de aanvallen worden veroorzaakt door een soort opwinding of emotionele situaties.
- 5) Normaal worden geen onderliggende aandoeningen gevonden tijdens klinisch en neurologisch onderzoek.

Wanneer moeten we denken aan een bewegingsstoornis (MD)?

Er zijn diverse belangrijke verschillen met epilepsie: 1) een bewegingsstoornis komt vaak plotseling zonder dat we het zagen aankomen, 2) de patiënt laat slechts een specifiek beeld zien (er faalt een specifiek stukje van het pad; voorbeeld alleen verkrampen of bijvoorbeeld tremoren etc), 3) de patiënt is bij bewustzijn en ervaart zelf wat er gebeurt, 4) er zijn geen autonome verschijnselen, 5) een EEG is in de regel niet

abnormaal, 6) het kan langere tijd aanhouden (minuten tot uren wat we dus niet zien bij epilepsie) en 7) er is geen post-ictale fase. Uiteraard kan de hond moe zijn maar blindheid etc wat wel bij epilepsie gezien kan worden, zien we niet [19].

Voorbeelden van bewegingsstoornissen.

De bij de hond bekendste MD'er is de trillende poot. Dat noemen we een tremor [20]. Tremoren kunnen worden onderverdeeld in rusttremoren en actie-gerelateerde tremoren. In de diergeneeskunde kennen we waarschijnlijk geen rusttremor. Maar bij mensen is de belangrijkste aandoening voor een rusttremor Parkinson. Parkinson is een neurodegeneratieve aandoening die ontstaat door het langzame functieverlies van de hersenstam en delen van de hersenen. Wanneer de zogenaamde zwarte stof (substantia nigra) wordt aangetast, ontstaat een verlies van dopamine met o.a. de klinische kenmerken van een rusttremor, stijve gang, bradykinesie (trage gang), hypokinesie (verzwakte gang), akinesie (niet kunnen bewegen) als gevolg.

Bij de hond zien we juist tremoren die optreden actie. De eerste groep ontstaat door ziektes van het cerebellum (de kleine hersenen). Dan zien we zogenaamde intentie tremoren. Die ontstaan wanneer de hond een doelbewuste beweging uitvoert [20]. Verschillende toxische, metabole, infectieuze en degeneratieve aandoeningen van het cerebellum zijn beschreven die dit type tremor veroorzaken. De bekendste tremor van de oudere hond betreft de trillende achterpoten. Wat hierbij *noodzakelijk* is dat de hond *staat*. Dit noemen we ook wel een posturale tremor. En zodra de hond gaat lopen verdwijnt deze tremor weer. De derde ook veel voorkomende posturale tremor is de horizontale of verticale tremor van het hoofd. Deze tremor zien we met name bij jonge honden. Vaak zijn het jonge Engelse bulldogen, Boxers etc. En hoewel het er schokkend uitziet is het meer een probleem voor ons dan voor de hond. En in de regel verdwijnt deze hoofdtremor (head tremor) binnen 2 à 3 maanden zonder dat we er iets voor hoeven te doen. Deze groep van MD'ers is nog goed te herkennen. Lastiger wordt het wanneer er een zogenaamde paroxysmale dyskinesie (PD's) optreedt. En juist bij die groep is er veel overlap met epilepsie.

Paroxysmale dyskinesie?

De term is goed te vertalen in: een plots, niet vrijwillig optreden van het niet uit kunnen voeren van een beweging. En niet zelden zien we dan als klinisch beeld verkramping. En niet zelden zegt dan de dierenarts: epilepsie. En daar gaat het dus mis. Een PD kenmerkt zich door een abnormale beweging die vanzelf stopt (hoewel het uren kan duren) en hoewel de hond het kan ervaren is het pijnloos, zijn er geen autonome symptomen afwezig en is het bewustzijn niet aangetast. En zoals geschreven is er geen post-ictale fase [19].

PD's worden veroorzaakt door dysfunctie van de basale ganglia. Deze basale ganglia bevinden zich in onze hersenen en vormen een onderdeel van het extra-pyramidale zenuwstelsel. We kunnen ze zien als schakelstations. Als er iets met een van deze ganglia mis gaat kan dus een bewegingsstoornis optreden. Bij mensen worden PD's ingedeeld in Paroxysmale Kinesiogene dyskinesie (PKD) (beweging is de trigger), Paroxysmale niet-kinesiogene dyskinesie (PNKD) en Paroxysmale door inspanning (vermoeidheid) geïnduceerde dyskinesie (PED) [9, 19, 21].

En om het nog moeilijker te maken is er een andere indeling gemaakt voor onze honden: 1) genetische PD's, 2) vermoedelijk genetische PD's, 3) door voeding veroorzaakte PD's en 4) veroorzaakte/secundaire PD's.

1) Een zeer bekende genetische PD is episodisch falling bij de Cavalier King Charles Spaniel. Na bewegen verkrampen de honden en kunnen omvallen [22]. Verder zijn er PD's beschreven bij de Soft Coated Wheaten Terrier [23], Chinook [24], Weimaraner [25] en het Markiesje [26]. 2) Bij de Border terrier zien we zo nu en dan een beeld van verkrampen na geringe inspanning. Deze aandoening werd eerst 'Spike's disease' genoemd naar de eerste BT met dit beeld [27-29]. Later werd het een Canine Epileptoid Cramping Syndrome (CECS) genoemd wat de verwarring alleen maar groter maakte want nu noemde we het 'iets epileptische'. Echter het is geen epilepsie maar een echte PD. En deze PD is erfelijk (het is specifiek voor de BT) en wordt (deels?) veroorzaakt door een glutenovergevoeligheid. Vandaar dat we spreken van een gluten geassocieerde

paroxysmale dyskinesie. 3) Voorbeelden van de veroorzaakte PD's zijn bijvoorbeeld geneesmiddelen gebruik (propofol) of ziektes (bijv. encefalitis).

Een voorbeeld van een ras met zowel epilepsie als een MD: de Labrador Retriever.

Dat epilepsie bij de Labrador voorkomt is geen nieuws [3, 30-33]. De labrador is een numeriek extreem groot ras en helaas zien we ook bij de labrador epilepsie. De frequentie ligt laag (<1%) maar is in de regel wel een aandachtspunt voor de rasverenigingen. Samen met Engelse en Finse onderzoekers zijn ook wij bezig naar het vinden van de erfelijke oorzaak van epilepsie bij de Labrador. Echter we zien ook iets wat heel erg veel op epilepsie lijkt bij dit ras: een paroxysmale dyskinesie.

In 2016 werd voor het eerst een beeld beschreven van periodiek optreden stijfheid van de labrador [34]. Dit beeld laat zich het beste beschrijven als dat de hond plots, terwijl hij bij bewustzijn is, verkrampst en niet goed meer kan lopen. Vaak lopen ze wel maar dan met (trillende) poten. Vaak zijn het jonge honden en niet zelden is het een reu. De frequentie van de aanvallen wisselt sterk. Soms laat een hond het maar een keer in zijn leven zien, soms meerdere malen per dag. Wanneer het slechts een keer per 3 maanden optreedt doen we niets. Is het regelmatig optredend dan juist wel. Deze aandoening kunnen we classificeren als een zogenaamde **Paroxysmale niet-kinesiogene dyskinesie (PNKD)**. Want hoewel het vaak na opwinding optreedt is dat geen voorwaarde. Het kan zomaar ineens er zijn. En hoewel we, als het vaak optreedt, het meestal gaan behandelen is dat niet altijd nodig. Bij veel van de honden verdwijnt het weer na verloop van tijd [34].

Waarschijnlijk is ook deze aandoening erfelijk maar als we genetisch onderzoek doen naar epilepsie of deze PD's is het dus erg belangrijk dat we het beeld correct herkennen. Maar dus ook voor de behandeling! Want epilepsie behandelen we in de regel met fenobarbital en deze PD's met acetazolamide. En dat zijn toch echt twee verschillende medicaties. En daar komt bij dat epilepsie in de regel erger wordt en behandeling dus noodzakelijk is maar bij een PD soms juist niet. Het is dus belangrijk dat we het goed herkennen en indelen. En PD's kunnen gluten geassocieerd zijn en is dus gerichte diagnostiek of het gluten geassocieerd een logischere stap dan bij epilepsie.

Epilepsie en bewegingsstoornissen komen ook voor bij de Nederlandse rassen [7, 35]. Momenteel loopt er een groot onderzoek om e.e.a. in kaart te brengen (<https://www.veterinair-neuroloog.nl/onderzoek/epilepsie-onderzoek-bij-de-nederlandse-rassen>). Bij de Drentsche Patrijshond gaan we mogelijk een genetische merker vinden [36] maar ook met andere rassen zijn we bezig.

Conclusie?

Epilepsie en Movement disorders komen helaas vaak voor bij onze rassen. Het zijn twee verschillende aandoeningen die veel op elkaar kunnen lijken. Wanneer we ze zien is het erg belangrijk het juist onderzoek te doen en behandeling op te starten. En het is voor een rasvereniging erg belangrijk dat ze er kennis van kunnen nemen. Rasverenigingen moeten echter beseffen dat zonder een goede beschrijving het credo is. En als we informatie delen is het belangrijk dat iedereen zonder 'naming and shaming' de gegevens met elkaar kan delen. Want anders is een gericht aanpak voor de fokkerij niet mogelijk.

References

1. Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJ, Pakozdy A, Bhatti SF, De Risio L, Fischer A, Long S, Matiassek K, Munana K, Patterson EE, Penderis J, Platt S, Podell M, Potschka H, Pumarola MB, Rusbridge C, Stein VM, Tipold A, Volk HA. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. BMC Vet Res. 2015;11:182. Epub 2015/09/01. doi: 10.1186/s12917-015-0461-2. PubMed PMID: 26316133; PubMed Central PMCID: PMC4552272.
2. Heske L, Nodtvedt A, Jaderlund KH, Berendt M, Egenvall A. A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: incidence, mortality and survival after diagnosis. Vet J. 2014;202(3):471-6. Epub 2014/12/03. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.09.023. PubMed PMID: 25457266.
3. Hamers MFN, Plonek M, Bhatti SFM, Bergknut N, Diaz Espineira MM, Santifort KM, Mandigers PJJ. Quality of life in dogs with idiopathic epilepsy and their owners with an emphasis on breed-A pilot study. Front Vet Sci. 2022;9:1107315. Epub 20230111. doi: 10.3389/fvets.2022.1107315. PubMed PMID: 36713869; PubMed Central PMCID: PMC9874297.
4. Famula TR, Oberbauer AM. Segregation analysis of epilepsy in the Belgian tervueren dog. The Veterinary record. 2000;147(8):218-21. Epub 2000/09/20. PubMed PMID: 10994924.
5. van der Velden NA. Fits in Tervueren Shepherd dogs: a presumed hereditary trait. The Journal of small animal practice. 1968;9(2):63-70. Epub 1968/02/01. PubMed PMID: 5689177.
6. Kinsey N, Belanger JM, Mandigers PJJ, Leegwater PA, Heinonen T, Hytonen MK, Lohi H, Ostrander EA, Oberbauer AM. Idiopathic Epilepsy Risk Allele Trends in Belgian Tervuren: A

- Longitudinal Genetic Analysis. *Genes (Basel)*. 2024;15(1). Epub 20240118. doi: 10.3390/genes15010114. PubMed PMID: 38255002; PubMed Central PMCID: PMCPMC10815166.
7. Hulsmeijer VI, Fischer A, Mandigers PJ, DeRisio L, Berendt M, Rusbridge C, Bhatti SF, Pakozdy A, Patterson EE, Platt S, Packer RM, Volk HA. International Veterinary Epilepsy Task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC Vet Res*. 2015;11:175. Epub 2015/09/01. doi: 10.1186/s12917-015-0463-0. PubMed PMID: 26316206; PubMed Central PMCID: PMC4552344.
 8. De Risio L, Bhatti S, Munana K, Penderis J, Stein V, Tipold A, Berendt M, Farquhar R, Fischer A, Long S, Mandigers PJ, Matiassek K, Packer RM, Pakozdy A, Patterson N, Platt S, Podell M, Potschka H, Batlle MP, Rusbridge C, Volk HA. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Vet Res*. 2015;11:148. Epub 2015/09/01. doi: 10.1186/s12917-015-0462-1. PubMed PMID: 26316175; PubMed Central PMCID: PMC4552251.
 9. Lowrie M, Garosi L. Classification of involuntary movements in dogs: Paroxysmal dyskinesias. *Vet J*. 2017;220:65-71. Epub 2017/02/14. doi: 10.1016/j.tvjl.2016.12.017. PubMed PMID: 28190498.
 10. Packer RM, Lucas R, Volk HA. Owner perception of focal seizures in canine epilepsy. *The Veterinary record*. 2017;180(6):150. Epub 2016/11/20. doi: 10.1136/vr.104099. PubMed PMID: 27856943.
 11. Packer RM, Berendt M, Bhatti S, Charalambous M, Cizinauskas S, De Risio L, Farquhar R, Hampel R, Hill M, Mandigers PJ, Pakozdy A, Preston SM, Rusbridge C, Stein VM, Taylor-Brown F, Tipold A, Volk HA. Inter-observer agreement of canine and feline paroxysmal event semiology and classification by veterinary neurology specialists and non-specialists. *BMC Vet Res*. 2015;11:39. Epub 2015/04/17. doi: 10.1186/s12917-015-0356-2. PubMed PMID: 25881213; PubMed Central PMCID: PMC4337258.
 12. Santifort KM, Hamers M, Mandigers P. Epilepsy in veterinary patients: perspectives of Dutch veterinarians in first-line practice. *The Veterinary record*. 2020;187(6):e44. Epub 20200729. doi: 10.1136/vr.105806. PubMed PMID: 32727932.
 13. Vanhaesebrouck AE, Bhatti SF, Franklin RJ, Van Ham L. Myokymia and neuromyotonia in veterinary medicine: a comparison with peripheral nerve hyperexcitability syndrome in humans. *Vet J*. 2013;197(2):153-62. Epub 2013/04/16. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.03.002. PubMed PMID: 23583699.
 14. Bagley RS, Platt SR. Tremors, involuntary movements and paroxysmal disorders. Platt SR, Olby NJ, editors. Gloucester: BSAVA; 2013. 232-51 p.
 15. Vanhaesebrouck A, Granger N, Garosi L. Extreme generalised muscular stiffness in young labrador retrievers. *The Veterinary record*. 2012;170(6):161-2. Epub 2012/02/15. doi: 10.1136/vr.e946. PubMed PMID: 22331787.
 16. Jaggy A, Bernardini M. Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. *The Journal of small animal practice*. 1998;39(1):23-9. Epub 1998/03/12. PubMed PMID: 9494931.
 17. Kathmann I, Jaggy A, Busato A, Bartschi M, Gaillard C. Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog. *The Journal of small animal practice*. 1999;40(7):319-25. Epub 1999/08/13. PubMed PMID: 10444751.
 18. Lengweiler C, Jaggy A. [Clinical, epidemiologic and therapeutic aspects of idiopathic epilepsy in 25 golden retrievers: results of a long term study]. *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde*. 1999;141(5):231-8. Epub 1999/06/04. PubMed PMID: 10354741.
 19. Mandigers PJJ, Santifort KM, Lowrie M, Garosi L. Canine Paroxysmal Dyskinesia, a review. *Frontiers in Veterinary Science*. 2024;11:10. doi: 10.3389/fvets.2024.1441332.
 20. Lowrie M, Garosi L. Classification of involuntary movements in dogs: Tremors and twitches. *Vet J*. 2016;214:109-16. Epub 2016/07/09. doi: 10.1016/j.tvjl.2016.05.011. PubMed PMID: 27387736.
 21. Jankovic J, Demirkiran M. Classification of paroxysmal dyskinesias and ataxias. *Advances in neurology*. 2002;89:387-400. Epub 2002/04/24. PubMed PMID: 11968463.
 22. Gill JL, Tsai KL, Krey C, Noorai RE, Vanbellinghen JF, Garosi LS, Shelton GD, Clark LA, Harvey RJ. A canine BCAN microdeletion associated with episodic falling syndrome. *Neurobiology of disease*. 2012;45(1):130-6. Epub 2011/08/09. doi: 10.1016/j.nbd.2011.07.014. PubMed PMID: 21821125.

23. Kolicheski AL, Johnson GS, Mhlanga-Mutangadura T, Taylor JF, Schnabel RD, Kinoshita T, Murakami Y, O'Brien DP. A homozygous PIGN missense mutation in Soft-Coated Wheaten Terriers with a canine paroxysmal dyskinesia. *Neurogenetics*. 2017;18(1):39-47. Epub 20161128. doi: 10.1007/s10048-016-0502-4. PubMed PMID: 27891564; PubMed Central PMCID: PMC5243907.
24. Packer RA, Patterson EE, Taylor JF, Coates JR, Schnabel RD, O'Brien DP. Characterization and mode of inheritance of a paroxysmal dyskinesia in Chinook dogs. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 2010;24(6):1305-13. Epub 2010/11/09. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0629.x. PubMed PMID: 21054538.
25. Christen M, Gutierrez-Quintana R, James M, Faller KME, Lowrie M, Rusbridge C, Bossens K, Mellersh C, Pettitt L, Heinonen T, Lohi H, Jagannathan V, Leeb T. A TNR Frameshift Variant in Weimaraner Dogs with an Exercise-Induced Paroxysmal Movement Disorder. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2023;38(6):1094-9. Epub 20230406. doi: 10.1002/mds.29391. PubMed PMID: 37023257.
26. Mandigers PJJ, Van Steenbeek FG, Bergmann W, Vos-Loohuis M, Leegwater PA. A knockout mutation associated with juvenile paroxysmal dyskinesia in Markiesje dogs indicates SOD1 pleiotropy. *Human genetics*. 2021;140(11):1547-52. Epub 20210307. doi: 10.1007/s00439-021-02271-6. PubMed PMID: 33677640; PubMed Central PMCID: PMC8519843.
27. Lowrie M, Hadjivassiliou M, Sanders DS, Garden OA. A presumptive case of gluten sensitivity in a border terrier: a multisystem disorder? *The Veterinary record*. 2016;179(22):573. Epub 2016/10/28. doi: 10.1136/vr.103910. PubMed PMID: 27784836.
28. Marioni-Henry K, Rusbridge C, Volk HA. Clinical Features in Border Terrier Dogs with Paroxysmal Involuntary Movements. *Mov Disord Clin Pract*. 2016;3(1):73-9. Epub 20151123. doi: 10.1002/mdc3.12232. PubMed PMID: 30713898; PubMed Central PMCID: PMC6353441.
29. Black V, Garosi L, Lowrie M, Harvey RJ, Gale J. Phenotypic characterisation of canine epileptoid cramping syndrome in the Border terrier. *The Journal of small animal practice*. 2014;55(2):102-7. Epub 20131226. doi: 10.1111/jsap.12170. PubMed PMID: 24372194; PubMed Central PMCID: PMC4277704.
30. Erlen A, Potschka H, Volk HA, Sauter-Louis C, O'Neill DG. Seizure occurrence in dogs under primary veterinary care in the UK: prevalence and risk factors. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 2018;32(5):1665-76. Epub 20180914. doi: 10.1111/jvim.15290. PubMed PMID: 30216557; PubMed Central PMCID: PMC6189390.
31. Berendt M, Gredal H, Pedersen LG, Alban L, Alving J. A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: prevalence and selected risk factors. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 2002;16(3):262-8. Epub 2002/06/04. PubMed PMID: 12041655.
32. Jaggy A, Faissler D, Gaillard C, Srenk P, Graber H. Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador retrievers. *The Journal of small animal practice*. 1998;39(6):275-80. Epub 1998/07/23. PubMed PMID: 9673903.
33. Heynold Y, Faissler D, Steffen F, Jaggy A. Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long-term study. *The Journal of small animal practice*. 1997;38(1):7-14. Epub 1997/01/01. PubMed PMID: 9121134.
34. Lowrie M, Garosi L. Natural history of canine paroxysmal movement disorders in Labrador retrievers and Jack Russell terriers. *Vet J*. 2016;213:33-7. Epub 2016/06/01. doi: 10.1016/j.tvjl.2016.03.007. PubMed PMID: 27240912.
35. Mandigers PJJ. Het voorkomen van epilepsie bij de Nederlandse hondenrassen. *Tijdschrift voor diergeneeskunde*. 2017;(2):28-32.
36. Beckers E, Bhatti SFM, Van Poucke M, Polis I, Farnir F, Van Nieuwerburgh F, Mandigers P, Van Ham L, Peelman L, Broeckx BJG. Identification of a Novel Idiopathic Epilepsy Risk Locus and a Variant in the CCDC85A Gene in the Dutch Partridge Dog. *Animals (Basel)*. 2023;13(5). Epub 20230223. doi: 10.3390/ani13050810. PubMed PMID: 36899667; PubMed Central PMCID: PMC10000155.

